Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Bologna
diretto dal Prof. G. Martinotti

Dott. **ADOLFO TOMISELLI**

Sull'innesto dei tumori maligni dell'uomo agli animali

(RICERCHE SPERIMENTALI)

Estratto dall'*Archivio per le Scienze Mediche*
Volume XL - 1916

TORINO
S. LATTES & C., Editori
Librai della Real Casa
1917

Istituto di Anatomia Patologica della R. Università di Bologna
diretto dal Prof. G. Martinotti

Dott. **ADOLFO TOMISELLI**

Sull'innesto dei tumori maligni dell'uomo agli animali

(Ricerche Sperimentali)

Gli studi nel campo della patologia comparata hanno dimostrato che tutte le specie di animali vanno soggette, con diversa facilità, ai tumori. Fra i mammiferi sono frequenti nei carnivori (cani, gatti) e rari nelle scimmie; più frequenti ancora nel ratto e nel topo. Si osservi a tale proposito come queste due specie di animali, pur essendo tanto simili fra loro, si comportino assai diversamente secondo le diverse specie dei tumori; il ratto va più facilmente soggetto al sarcoma, il topo al cancro. Nella cavia e nel coniglio si sono descritti molti tipi istologici di tumori. Negli uccelli si sono trovate alcune delle forme neoplastiche proprie della specie umana. Altrettanto dicasi dei pesci.

Tale constatazione indusse gli studiosi a ricercare se fosse possibile innestare i tumori spontanei da un animale ad un altro della stessa specie. Le prime osservazioni su tale importante argomento le dobbiamo ad *Hanau*, *Moreau* e *Jensen*; e specialmente per gli studi metodici e rigorosi di quest'ultimo è stata definitivamente provata la possibilità della trasmissione dei tumori fra animali della stessa specie. Nei ratti, topi, cani, si è potuto seguire lo sviluppo di tumori sperimentali attraverso parecchie generazioni. Anche da uomo a uomo è stata osservata tale possibilità di trasmissione. Riferisce infatti il *Della Vedova* alcuni casi di metastasi di tumori maligni da contatto e da impianto spontaneo,

tutti corredati da reperto istologico; come pure di metastasi da innesto sopra soluzioni di continuità di tessuti. Casi analoghi sono riferiti anche da altri autori. E non mancano tentativi sperimentali da uomo ad uomo il cui esito porta piena conferma alle osservazioni occasionali. Infatti *Hahn* avrebbe eseguiti innesti con pelle di una mammella cancerigna sull'altra mammella, con sviluppo in questa di noduli carcinomatosi. *Bergmann* e *Cornil* riferiscono risultati analoghi.

Dimostrata così la possibilità di trasmettere i tumori maligni da animale ad animale della stessa specie si intraprese con un certo entusiasmo lo studio dell'innesto dei tumori maligni dell'uomo a diversi animali. Gli sperimentatori si possono dividere in due categorie. Alcuni ottennero risultati decisamente positivi ed ammisero di conseguenza il principio che i tumori maligni siano trasmissibili, non solo da animale ad animale della stessa specie, ma anche fra animali di specie diversa (*Follin, Lebert, Weber, Klenke, Langenbek, Hans, Majet, Bambocke, Reale, Dagonet, Vidal, d'Angers, W. H. Woglom, Citron, Perez, Gargano* ed altri).

Di fronte a questa numerosa schiera di osservatori un'altra ne abbiamo la quale, sulla base di osservazioni sperimentali metodiche e rigorose, conclude negando quanto gli altri avevano creduto di aver dimostrato ; affermando che i tumori maligni dell'uomo, innestati nelle diverse specie di animali, non attecchiscono; doversi ritenere errate le interpretazioni degli autori precedenti, in quanto ciò che da essi era stato ritenuto attecchimento e sviluppo di tumore altro non era che tessuto di granulazione prodotto da un processo infiammatorio cronico per lo stimolo esercitato dal tessuto innestato sulle cellule circostanti, comportandosi il tumore innestato non diversamente da un corpo estraneo. Nè il reperto istologico di coloro che affermano avere trovato nei tumori neoformati cellule neoplastiche identiche a quelle del tumore innestato persuase i contraditori, i quali, dal canto loro, avvertirono come anche per la semplice azione di sostanze irritanti non facilmente assorbibili si può avere produzione di cellule molto simili a cellule cancerigne. Tale

fatto messo per primo in evidenza dal *Fischer* fu poscia studiato da altri; e fu dimostrato che iniettando soluzioni oleose di colori diazocomposti nell'orecchio del coniglio e nel connettivo di svariati organi si ha la produzione di un epitelio di rivestimento e dell'endotelio dei linfatici.

Ciò detto, ricordo fra coloro che negarono l'attecchimento dell'innesto di tumori maligni umani nell'animale: *Doutrelepont*, *Billroth*, *Lebert*, *Wyss Fischl*, *Simon*, *Duplay*, *Roux* e *Metschnikoff*, *Shattek* e *Samuel*, *Levin* e *Hansemann*, *Loeb*, *M. C. Conneil*, *Isaia*, *Leotta*, *Sticker*, *Williams*, *Apolant*, *Fano*, *Nasetti* ed altri.

Nel seguire l'innesto di tumori attraverso molte generazioni, specie nel topo, alcuni osservatori e per primo l'*Apolant* notarono che, dopo un certo numero di passaggi, il tumore cambia natura; da tipo epiteliale assumerebbe tipo sarcomatoso. Ad osservazione analoga pervenne il *Clunet*, il quale, oltre che nel tumore primitivo, avrebbe trovato anche nelle metastasi elementi sarcomatosi misti a forme epiteliali. Il *Hansemann*, confermando tali osservazioni istologiche, ritiene non doversi trattare di una vera e propria metamorfosi cellulare, ma di tumori misti (carcino-sarcomi), i quali manterrebbero l'una o l'altra delle loro caratteristiche a seconda dell'azione del terreno su cui vengono innestati. Devesi a tale proposito ancora tener calcolo della diversa sensibilità cellulare e quindi della diversa resistenza della cellula agli stimoli. È noto infatti come la cellula epiteliale sia meno resistente della cellula sarcomatosa, onde la sopravvivenza di questa.

Riassunti così brevemente gli studi sull'argomento è evidente come sia ancora insoluto il quesito se i tumori dell'uomo portati negli animali attecchiscano o no.

Prima di riferire i risultati delle mie ricerche, interessa ricordare come si accrescono i tumori e come si comportano i tessuti coi quali vengono a contatto. Ha tenuto per un certo tempo il campo la dottrina, sostenuta con tanto calore dal *Hauser*, dal *Petersen*, dal *Colmer*, per la quale gli elementi dei tessuti coi quali il tumore veniva a contatto subivano progressivamente una trasformazione in elementi del

tumore; siffatto processo fu detto di « infezione omologa per contatto dei tessuti viciniori ». Come avvenisse tale infezione e per quale meccanismo non era ben dimostrato, dimodochè il progredire degli studi nel campo della oncologia mutò radicalmente le vedute dei patologi sull'argomento. Tale facoltà della cellula neoplastica di trasmettere le proprie caratteristiche istologiche alla cellula normale con cui si trova in contatto potrebbe essere spiegata solo nel caso che i tumori fossero dimostrati essere di natura infettiva. Allora si potrebbe ammettere il passaggio di questo germe o parassita dalla cellula neoplastica alla cellula normale; ora, dato che la dottrina per la quale i tumori dovrebbero la loro origine a un germe infettivo è ancora discutibile, ne deriva che il meccanismo di una siffatta infezione manca di dimostrazione scientifica. Tuttavia anche studi recenti han tentato di portare conforto a questa tesi. *Marullaz,* studiando l'accrescimento degli osteo-sarcomi, sostiene che il periostio prende parte attiva alla formazione del tumore e le sue cellule subiscono una trasformazione sarcomatosa. L'*Oertel* sostiene che allo sviluppo del cancro concorrono le cellule normali dei tessuti le quali subiscono una serie di processi degenerativi sino alla trasformazione in cellule cancerigne. *Heutelom, Bokai* ed altri, a proposito del cancro del fegato, ammettono che le cellule epatiche normali subiscano una diretta trasformazione in cellule cancerigne e concorrano allo sviluppo del tumore. *Versé*, a proposito del cancro del tubo digerente, illustra casi in cui certi polipi della mucosa avevano subita una trasformazione cancerigna perchè erano in contatto con la neoplasia.

Non poggiando tale dottrina su basi scientifiche indiscutibili, la maggior parte dei trattatisti la ritiene inaccettabile; specialmente per gli studi del *Ribbert* oggi si ritiene che « i tumori crescono unicamente per mezzi proprî cioè per continua e progressiva moltiplicazione dei proprî elementi costituenti specifici; i tessuti coi quali il tumore entra in contatto vengono soltanto spostati o compenetrati e quindi per meccanismo vario distrutti ».

Le cellule neoplastiche, oltre alla caratteristica sopra ri-

cordata nel riguardo dei rapporti con le cellule dei tessuti normali con cui sono in contatto, hanno la proprietà di moltiplicarsi in modo indipendente dalle necessità funzionali dell'organismo che le ospita. La loro differente proliferazione è in dipendenza esclusivamente del nutrimento che loro proviene e di quelle condizioni che favoriscono il loro normale metabolismo.

Sempre a proposito del come si comportano i tessuti normali a diretto contatto con la massa neoplastica (sia questa spontanea, sia artificialmente innestata da altro organo o da altro animale), è certo che questi tessuti presentano dei fatti reattivi più o meno evidenti, dovuti ad una stimolazione flogistica da parte degli elementi del tumore; tale stimolo è tanto più intenso quanto più il tumore è a rapido sviluppo. Tale irritazione in parte è di natura meccanica, in quanto il tumore agisce da semplice corpo estraneo; in parte, e maggiormente, è di natura chimica in quanto le cellule blastomatose nel loro metabolismo mettono in libertà speciali sostanze tossiche le quali agirebbero sulle cellule dei tessuti normali quali stimolanti infiammatori. L'effetto dell'azione di questi due diversi ordini di stimoli si esplica da parte dei tessuti sani, non soltanto con semplici fenomeni di reazione comune, poichè alcune volte, sia per la intensità e durata degli stimoli, sia per la spiccata sensibilità dei tessuti, si sono osservati veri e proprî processi proliferativi che possono raggiungere un discreto grado di evoluzione.

« Sono appunto questi processi proliferativi, scrive il *Barbacci*, quelli che con tanta facilità conducono a falsi apprezzamenti in rapporto alla compartecipazione che i tessuti finitimi possono prendere all'accrescimento della massa del tumore, e ciò tanto più in quanto spesso questi processi proliferativi decorrono anche in modo atipico ed inducono negli elementi nei quali si svolgono modificazioni morfologiche tali da avvicinarli fortemente al tipo morfologico degli elementi neoplastici. Però, ad onta di questi processi reattivi, col tempo anche siffatti elementi sono destinati a scomparire, nè è possibile ammettere una loro diretta trasformazione in elementi neoplastici ».

Visto adunque come nello sviluppo del tumore i tessuti normali viciniori non partecipino in alcun modo diretto al suo accrescimento, allorchè ci è dato di constatare che un tumore o un frammento di questo, trasportato in un altro organo o in un altro animale, continua nel suo accrescimento, dobbiamo ammettere che le cellule neoplastiche conservino intatte le loro attitudini vitali anche quando sono staccate dal tessuto matrice. E tali facoltà di conservare le proprie attitudini proliferative in genere è tanto più sviluppata quanto più il tumore è di natura maligna. I tumori di tal natura adunque sono quelli che meglio si prestano allo studio degli innesti.

Anche le cellule dei tessuti normali sono dotate di siffatta proprietà, ma entro un limite assai ristretto.

Indipendentemente dalle attitudini del tumore innestato ad attecchire nel nuovo terreno ove è stato portato e a svilupparsi, certo è che il suo accrescimento deve risentire della diversa resistenza del tessuto entro il quale si trova. Entro spazi preformati (cavità delle sierose, vie linfaliche e sanguigne), entro tessuti molli o lassi, come sono i parenchimi, le condizioni di sviluppo dei tumori sembra sieno più agevoli: per questo ho scelto per i miei esperimenti il rene e il fegato, nei quali lo sviluppo del frammento sembrerebbe più facile.

Dirò ancora perchè ho creduto opportuna la scelta di questi due organi e perchè invece di usare emulsioni di tessuto neoplastico, come hanno preferito alcuni, abbia usato frammenti. Oltre a ciò non è indifferente ai resultati dell'esperimento la struttura degli organi su cui si esegue l'innesto, poichè è noto come quella abbia una parte importante sul destino di questo.

Alcuni autori, fra i quali *Zahn*, ritengono che l'innesto tanto meglio attecchisca quanto più l'organo che lo riceve è vascolarizzato, e ciò affermano in opposizione all'*Ollier*, il

quale pensa che la forte vascolarizzazione favorisca il processo di riassorbimento. Ora, poichè è noto in via generale che condizione essenziale alla vita e allo sviluppo della cellula è una sufficiente irrorazione sanguigna, tale da permettere nel miglior modo gli scambi nutritizii, credo che l'affermazione dello *Zahn* sia più conforme a verità. A ciò si aggiunga che il fegato, nel mentre offre una speciale tolleranza per i corpi estranei, favorisce più di ogni altro organo lo sviluppo del frammento innestato, forse per la sua circolazione particolare, forse anche per la sua abbondanza di glicogene. È noto inoltre che il fegato è l'organo nel quale più spesso si trovano metastasi secondarie dei tumori, i quali vi assumono proporzioni talora enormi in confronto al tumore primitivo.

Non ho scelto la milza come organo ove portare l'innesto, nonostante la sua abbondante irrorazione sanguigna, perchè è noto come quest'organo sia stato particolarmente studiato a proposito di tale argomento e si sia dimostrato come il meno recettivo alle neoplasie. Infatti innestando tumori fra animali della stessa specie in tutti gli organi, si osserva come nella milza l'innesto attecchisce assai raramente e, quando anche ciò avvenga, lo sviluppo del tumore non invade mai l'intero organo ed ha spiccata tendenza ad invadere prima la capsula per poi penetrare negli organi vicini. Tale fatto sperimentale è confermato dal dato clinico e statistico per il quale i tumori primitivi della milza sono rari e le metastasi meno frequenti che nel fegato.

Per quel che riguarda il tumore innestato vi sono condizioni che ne favoriscono l'attecchimento ; la più importante è l'assoluta integrità delle cellule neoplastiche. Tale integrità evidentemente è meglio conservata se si usano frammenti di tumore piuttosto che poltiglie ed emulsioni. Si evita in tal modo ogni maltrattamento, sia fisico che chimico, alla cellula stessa. È necessario infine al buon esito del trapianto che le cellule siano giovani e fresche. Ora è noto come le parti periferiche del tumore in genere sono quelle di accrescimento in rapporto alle parti centrali, quindi le più giovani ; a livello di queste porzioni periferiche è in atto il

meccanismo intimo di sviluppo della neoplasia; le parti centrali, più vecchie, sono spesso in preda a processi regressivi del parenchima e dello stroma, quindi le meno atte al trapianto. Per questo nei miei esperimenti il frammento di tumore da innestare lo toglievo con ogni cura dalla parte che appariva più giovane e rigogliosa, senza segni di processi degenerativi.

Realizzate così le migliori condizioni di vitalità delle cellule del tumore da innestare, bisogna aver cura che nelle manualità del trapianto le cellule blastomatose non abbiano a risentire l'azione nociva di agenti fisici o chimici. Le cellule carcinomatose sarebbero sensibilissime a tali agenti; secondo alcuni esse conterrebbero speciali fermenti estremamente labili.

Ad ogni modo per quanto siano le precauzioni, la parte di tessuto innestata, quando si trova nel nuovo ambiente, in contatto coi tessuti e coi succhi dell'organismo ospite, non contrae immediatamente rapporti di nutrizione tali da rimanere tutta vitale; ma avviene sempre che, non sopportando l'innesto indifferentemente la separazione dall'organismo da cui fu tolto, una parte dei suoi elementi degeneri; si ha cioè la morte di una certa parte degli elementi cellulari. E perchè l'innesto attecchisca è necessario un attivo processo di proliferazione, il quale tanto più facilmente potrà avvenire, quanto migliori sono le condizioni di vitalità e di nutrizione della parte innestata e del tessuto che la ospita.

Appena asportato il tumore umano, lo avvolgevo assieme con i tessuti che v'erano aderenti in pezze sterili imbevute di soluzione fisiologica; ciò per il breve tempo necessario alla preparazione dell'animale da esperimento. Mi sono servito come tumore da innesto di un carcinoma della mammella tipo midollare a rapido sviluppo; e di un linfo-sarcoma della coscia. Con questi ho innestato parecchi animali ora nel fegato, ora nel rene e li ho sacrificati a diversa distanza di tempo, al fine di seguire il comportamento del frammento di tumore innestato. Ho potuto in tal modo seguire l'esperimento sino al 60° giorno. Davo al frammento di tumore da innestare la forma di un piccolo cuneo o di una linguetta della lun-

ghezza di 1 centimetro circa, di uguale altezza e dello spessore di 4 o 5 millimetri. Il frammento per tale forma meglio si adattava allo spazio fatto nel parenchima degli organi da un semplice taglio senza asportazione di tessuto, e venivano così ridotti al minimo gli spazi morti.

La tecnica seguìta per praticare gli innesti era la seguente: dovendo operare sul fegato, assicuravo l'animale in decubito dorsale. Rasi i peli, disinfettavo il campo operatorio con alcool e tintura di iodio; praticavo una incisione paracostale destra; il bordo inferiore dell'arcata costale del coniglio segue una linea abbastanza obliqua in basso di modo che non fa bisogno di praticare il taglio a T lungo il margine esterno del retto di destra. Sollevata l'arcata costale mi riusciva abbastanza facile mettere allo scoperto il fegato sino alla volta. Con un sottile bisturi praticavo in tale regione un taglio della lunghezza di un centimetro e della profondità di un centimetro e mezzo in direzione verticale alla superficie dell'organo. La piccola emorragia che si produceva era facilmente frenabile con leggera compressione; l'introduzione del frammento di tumore preparato con le modalità sopra esposte la faceva cessare completamente. Con un sottile catgut davo un punto ad U nella glissoniana, comprendendo anche un sottile strato di parenchima. Indi suturavo il peritoneo e con sutura muscolo-cutanea chiudevo il taglio laparatomico.

Per aggredire il rene seguivo la via lombare come quella che meno traumatizza l'animale. Posizione in decubito ventrale; preparazione della regione lombare destra; incisione sul margine esterno del muscolo dorso-lombare della lunghezza di 3 cm. circa a partire dall'ultima costa. Apertura della loggia renale. Messo allo scoperto il rene con leggere dilacerazioni del connettivo lasso che lo avvolge, con delicata manovra lo lussavo all'esterno. Con un sottile bisturi praticavo nel suo margine convesso e nella sua parte mediana una incisione lunga poco più che 1 cm., interessante la capsula, la sostanza corticale e in parte la midollare; introducevo quindi nella ferita il piccolo frammento di tumore il quale serviva anche per arrestare la lieve emorragia e davo un sottile punto

ad U nella capsula renale. Ridotto l'organo nella sua normale posizione, suturavo la ferita a duplice strato e medicavo con collodione.

Scaduto il periodo di durata dell'esperimento e sacrificato l'animale, toglievo un pezzo di organo a forma di cubo che comprendesse nel suo centro la zona nella quale avevo eseguito l'innesto e lo passavo tosto nel fissatore.

Oltre i comuni mezzi di fissazione, formalina ed alcool, altri ne ho usati fra i meno alteranti, come conveniva ai delicati tessuti da esaminare. Preferivo il liquido di Flemming e quello di Hermann, meglio adatti per lo studio dei più fini processi istologici. Tali metodi con la consecutiva colorazione alla safranina hanno la proprietà di colorare molto pallidamente i nuclei in riposo, mentre i nuclei in via di divisione si colorano assai intensamente: ciò dà la possibilità di conoscere rapidamente e con sufficiente certezza le cellule in via di moltiplicazione.

Ho diviso le esperienze in due gruppi, nel primo dei quali ho usato come materiale d'innesto un cancro, nel secondo un linfosarcoma. Pei due gruppi fu usato un ugual numero di animali; ogni gruppo è diviso in tre serie di esperienze a seconda della durata dell'osservazione; ogni serie è di due conigli ciascuna, essendo due gli organi in esame.

Serie A. — Coniglio N. 1. In ottimo stato di nutrizione. Peso gr. 900. Innesto nel fegato di un frammento di carcinoma della mammella. Nessun segno evidente di coccidiosi. Decorso post-operatorio ottimo. L'animale continua a nutrirsi e non dà alcun segno di sofferenza. Dieci giorni dopo l'intervento sacrifico il coniglio il quale ha mantenuto pressochè costante il proprio peso. All'esame degli organi addominali il fegato si presenta di forma, volume e consistenza normali. In corrispondenza del punto ove fu praticato l'innesto si nota una sottilissima linea biancastra quale residuo di cicatrice. Nè l'omento nè il mesentere presentano infiltrati o ingrossamenti gangliari; stomaco, intestino, milza, normali.

Prelevato un cubetto di tessuto epatico che comprende il punto dove è caduto l'innesto si rileva come al taglio abbia una consistenza un po' superiore alla norma. La superficie di sezione è piuttosto pallida. Al centro si osserva una zona biancastra di aspetto lucente.

Esame microscopico. — Si notano spiccati fenomeni di reazione del tessuto circondante il frammento inoculato; cellule del connettivo tendono a disporsi in fasci lineari attorno al frammento a guisa di capsula. Le cellule epatiche della zona immediatamente a contatto del frammento sono in preda ad atrofia con degenerazione protoplasmatica. Le cellule del tessuto innestato si presentano di colorito pallido con nucleo disposto irregolarmente; in alcune si osservano fatti degenerativi a carico del protoplasma. Non si rinvengono in alcun punto cellule che per la loro forma, disposizione e speciale affinità ai colori, possano far pensare a cellule giovani. Nella zona periferica si notano alcune cellule giganti con numerosi nuclei centrali disposti irregolarmente.

Coniglio N. 2. Peso gr. 1050. Innesto dello stesso tumore nel rene. L'animale si è mantenuto come il precedente, conservando il proprio peso. Uccisione del coniglio dopo dieci giorni. All'esame macroscopico degli organi addominali e toracici nulla si rileva degno di nota; il rene è di volume e consistenza normali; in corrispondenza del punto ove fu praticato il taglio si osserva una sottilissima stria biancastra. Il frammento di tessuto innestato è situato tra sostanta corticale e midollare.
Esame microscopico. — Nella zona immediatamente circostante l'innesto il tessuto renale presenta evidenti fatti regressivi. Le cellule hanno perduto i loro contorni netti; protoplasma e nucleo di colorito pallido. In alcune cellule i nuclei sono scomparsi. In alcuni punti i tubuli si presentano schiacciati e con epitelio staccato. Entro e attorno ai glomeruli si osserva una discreta infiltrazione parvicellulare. Le cellule del tessuto innestato sono di colorito piuttosto pallido con nucleo disposto irregolarmente; in alcune anzi questo è completamente scomparso. Non si osservano in nessun punto cellule giovani nè cellule in via di moltiplicazione. Qua e là nella zona periferica si osservano cellule giganti con numerosi nuclei centrali.

Serie B. — Conigli 3-4.
In questa serie la durata dell'esperimento fu di 20 giorni.

Coniglio 3. Peso gr. 900. Innesto dello stesso tumore nel fegato. Ottimo stato di nutrizione. Decorso post-operativo ottimo. Sacrifico l'animale. Negli organi splancnici non si osserva nulla di speciale. Nessun nodulo nè nell'omento nè nel mesentere; pareti dello stomaco e dell'intestino normali; milza normale. Il fegato si presenta normale per volume e consistenza. Al taglio si vede come l'innesto sia situato a circa un centimetro dalla capsula, nel centro di una zona di colorito un po' più pallido del tessuto epatico normale.
Esame microscopico. — Si nota necrosi del tessuto innestato e fenomeni di reazione da parte del tessuto epatico circostante. Nella

zona immediatamente circondante il frammento di tumore, abbondante formazione di connettivo fibrillare, scarso di elementi cellulari ed in continuazione col connettivo interstiziale del fegato. Vi è dunque da parte del connettivo epatico una spiccata tendenza ad incapsulare il frammento di tumore. Mentre nella parte centrale di questo si osservano fatti di necrosi cellulare, nella sua parte più periferica si osservano numerose cellule giganti con nuclei al centro, disposte irregolarmente. In alcune parti, sempre in prossimità della periferia, si riscontra una infiltrazione parvicellulare disposta in modo da lasciar supporre che abbia seguito lo stroma connettivale del tumore,

Coniglio 4. Peso gr. 1000. Innesto dello stesso tumore nel rene. Condizioni di nutrizione ottima. Anche dopo l'innesto nel rene nessun organo tanto della cavità addominale quanto della toracica presenta segni evidenti che possano far pensare ad una partecipazione loro, o ad una reazione dovuta al trapianto del carcinoma. Il rene si presenta di volume e aspetto normali, di consistenza un po' aumentata in corrispondenza della sua parte centrale ove fu praticato l'innesto; nella zona di passaggio fra sostanza corticale e midollare, si nota una macchia di colorito un po' più pallido di quello del tessuto renale circostante.

Esame microscopico. — Si osserva una spiccata reazione del connettivo renale con tendenza a incapsulare il frammento di tessuto innestato. Questo presenta già al centro fatti di necrosi cellulare; ed alla periferia un'abbondante infiltrazione parvicellulare. Qua e là alcune cellule giganti. In prossimità dell'innesto i tubuli renali presentano alterazioni a carico dell'epitelio le cui cellule staccate si trovano nel lume dei canicoli. Da parte dei glomeruli si notano qua e là piccole emorragie. Nel tessuto renale, a distanza dal punto d'innesto, nessun segno di reazione.

Serie C. — Conigli 5-6.

In questa serie, gli animali hanno avuto l'identico trattamento che nelle precedenti. La durata dell'esperimento è stata di 2 mesi.

Coniglio 5. Peso gr. 1100. Condizioni generali buone. Innesto nel fegato. Sacrificato l'animale, nulla si osserva di patologico a carico degli organi dell'addome e del torace. Il fegato si presenta di volume normale, di consistenza un po' più dura nel punto ove fu praticato l'innesto, ove alla superficie si osserva una sottile linea biancastra.

Esame microscopico. — Si nota la scomparsa completa del frammento di tumore innestato. Nel posto di questo residua un detrito cellulare, di aspetto granuloso, che non assume o quasi i colori protoplasmatici. Sono intensi i fenomeni reattivi da parte del connettivo circostante; alla periferia si notano molte cellule giganti

grossissime, a nuclei disposti irregolarmente. La partecipazione di tessuto epatico al processo di reazione si fa sentire anche a distanza dell'innesto ove si osserva qualche focolaio di infiltrazione parvicellulare.

Coniglio 6. Peso gr. 1000. Innesto nel rene. Condizioni di nutrizione ottime. Regolare il decorso, post-operatorio essendo l'animale aumentato di peso. Alla necroscopia gli organi addominali non presentano nulla di notevole. Il rene, di colorito normale, presenta al suo centro una piccola bozza di consistenza piuttosto dura. Nella capsula si nota una leggerissima e sottile stria biancastra quale residuo della cicatrice operatoria. Alla sezione, nella zona fra corticale e midollare si osserva una macchia di colorito un po' più pallido del tessuto renale normale.

Esame microscopico. — Si nota come per il preparato di fegato la scomparsa del tumore innestato, di cui resta un detrito cellulare che mal si colora coi comuni mezzi. All'intorno una discreta reazione connettiva, la quale però non raggiunge per intensità quella riscontrata nel fegato. Sono pure in minor numero le cellule giganti. Non si osserva alcun focolaio di infiltrazione parvicellulare distante dalla zona immediatamente circostante l'innesto.

Innestati con lo stesso tumore due cani e portando lo esperimento alla stessa durata dei due conigli che fanno parte di quest'ultima serie, non ho osservato in questi animali alcun comportamento diverso dai conigli. Soltanto al microscopio ho constatato come i processi reattivi da parte del fegato e del rene del cane siano più spiccati che non negli stessi organi del coniglio. Anche qui il frammento di tumore innestato era completamente scomparso e non residuava che un detrito cellulare amorfo.

Secondo Gruppo.

Fa parte di questo secondo gruppo di esperienze un numero di animali uguale al precedente. È stato usato lo stesso trattamento operatorio. Differisce solo la natura del tumore usata per l'innesto; anzichè un cancro è stato innestato un tipico linfo-sarcoma della coscia. Identiche essendo le disposizioni dei due gruppi anche per quanto riguarda la durata delle singole serie, ho potuto, dal parallelismo delle osservazioni, rilevare alcune differenze che meritano di essere messe in evidenza.

Serie A. — Conigli 7-8.

Coniglio 7. Peso gr. 850. Innesto nel fegato. Condizioni dell'animale buone. Uccido l'animale dieci giorni dopo l'innesto. All'esame degli organi dell'addome nessuna alterazione degna di nota. Fegato di volume e consistenza normali.

Esame microscopico. — Si osserva la perfetta conservazione del tumore inoculato. È tuttora bene evidente un reticolo formato da sottili fibrille entro le cui maglie si trovano ancora inalterate le cellule proprie del sarcoma, ben colorite, con nucleo centrale. Da parte del tessuto circostante manca quasi ogni segno di reazione. Il tessuto epatico, anche nella zona circostante il tumore, presenta la sua normale struttura e disposizione cellulare.

Coniglio 8. Peso gr. 800. Innesto nel rene. Condizioni generali ottime. Sacrificato l'animale, nulla si osserva a carico degli organi dell'addome. Il rene contrae qualche aderenza lassa col tessuto pararenale. È normale per volume, consistenza e colorito. Al taglio si distingue il punto ove fu praticato l'innesto, situato nella zona di passaggio fra sostanza corticale e midollare; è di colorito un po' più pallido del tessuto renale circostante.

Esame microscopico. — Il frammento di tumore innestato si presenta in ottimo stato di conservazione, protoplasma e nuclei ben colorati. Non si nota alcuna reazione connettiva nè nell'interno del tumore nè da parte del tessuro renale che lo circonda. In questo qua e là si vedono tubuli renali schiacciati, forse per fatto meccanico da compressione. Non si osservano cellule giganti nè focolai d'infiltrazione sia nella zona circondante il tumore sia a distanza.

Serie B. — Conigli 9-10.

La durata dell'esperimento, come per i due animali della serie B del primo gruppo, è di giorni 20.

Coniglio 9. Peso gr. 800. Innesto nel fegato. Condizioni dell'animale buone. Fegato normale per forma, colorito e volume. Nulla degno di nota a carico degli organi del cavo addominale. Nessuna aderenza nè altro segno di processo infiammatorio a carico dei tessuti circondanti l'organo.

Esame microscopico. — Il frammento di tumore innestato presenta ancora i suoi normali caratteri istologici. Ben conservate e ben colorate le cellule, tanto il protoplasma quanto i nuclei. Nessuna differenza di struttura fra la periferia del frammento di tumore ed il centro. Non si rinvengono cellule giganti nè ammassi sinciziali. Nessun segno evidente di reazione connettivale da parte del tessuto che ospita il tumore. Le cellule epatiche presentano il loro aspetto normale e la loro normale disposizione.

Coniglio 10. Peso gr. 900. Innesto nel rene. Condizioni dell'ani-

male buone. Nessun segno di sofferenza post-operatoria, essendo l'animale alla scadenza dell'esperimento aumentato di oltre 100 gr. di peso. Esame degli organi addominali e toracici negativo. Il rene presenta qualche aderenza lassa fra la capsula ed il tessuto perirenale. Una sottilissima linea biancastra in corrispondenza del suo margine convesso indica il punto ove fu praticato il taglio per l'innesto.

Esame microscopico. — Anche nel rene, come nel fegato dell'animale precedente, il frammento di tumore innestato ha conservato inalterati i proprî caratteri istologici. Le cellule si mostrano a protoplasma e nucleo ben colorati. Nessun focolaio di degenerazione nè nella parte periferica del tumore nè nella parte centrale. Il tessuto renale circostante non mostra fatti evidenti di reazione connettivale. Non si osservano cellule giganti. Solo qua e là qualche canalicolo schiacciato con sfaldamento epiteliale.

Serie C. — Conigli 11-12.

In questa terza serie del secondo gruppo, come in quella corrispondente del primo gruppo, la durata dell'esperimento è stata di due mesi.

Coniglio 11. Peso gr. 850. Innesto nel fegato. Buone condizioni di nutrizione. L'animale ha sopportato bene l'operazione, ed il decorso post-operatorio è stato ottimo.

Alla necroscopia dell'animale gli organi interni si presentano normali e non differiscono affatto da quelli delle osservazioni precedenti. Il fegato è di volume e di consistenza normali. In corrispondenza del punto d'innesto la glissoniana presenta una sottilissima stria biancastra.

Esame microscopico. — Si nota anche qui nonostante la lunga durata dell'esperimento la quasi perfetta conservazione del tumore; proprio all'opposto dei corrispondenti preparati del primo gruppo, ove per l'innesto usai un carcinoma.

Il reticolo del tumore appare qui alquanto più ispessito, in modo da costituire travate connettivali bene evidenti. Si osservano ancora cellule neoplastiche a protoplasma e nucleo ben colorato, ma alquanto diminuite di numero a confronto dei preparati precedenti. Nell'interno del tumore si scorgono, appena accennate, piccole zone necrotiche di forma irregolare. Da parte del tessuto circostante i fatti reattivi sono appena percettibili. Non si osserva alcuna compenetrazione del connettivo epatico entro il tumore nè dello stroma di questo verso la periferia. Si ha l'impressione che il frammento innestato, pur trovandosi in stato di discreta conservazione, si sia contenuto in modo quasi passivo. Le cellule epatiche della zona immediatamente circondante il tumore presentano protoplasma piuttosto pallido. Alla periferia del tumore innestato

si vedono qua e là fibroblasti grandi in discreto numero, con tendenza a trasformarsi in cellule del connettivo adulto.

Coniglio 12. Peso gr. 800. Innesto nel rene. Condizioni dell'animale ottime. Decorso regolare post-operatorio. Uccisione dell'animale a due mesi dall'innesto, come per i precedenti. Nessuna alterazione a carico degli organi dell'addome e del torace. Il rene è lassamente aderente al tessuto della sua loggia, ha volume e consistenza normali. Alla sezione si osserva che l'innesto è situato a tre o quattro millimetri dalla superficie.

Esame microscopico. — Il frammento di tumore presenta gli stessi caratteri di conservazione descritti nel preparato precedente. Normali le cellule della periferia, mentre al centro esse presentano fenomeni degenerativi. I fatti di reazione da parte del connettivo epatico, descritti nel preparato precedente, quì sono nulli. Il connettivo renale adunque ha reagito con minore intensità del connettivo epatico. Solo qua e là nella zona di passaggio tra tumore innestato e tessuto renale si vedono grossi fibroblasti con tendenza a trasformarsi in cellule di connettivo adulto. Non si osserva neoformazione vasale.

Dall'esame dei numerosi preparati, tutti concordemente dimostrativi, mi pare che si possa trarre con sufficiente sicurezza la conclusione che i tumori maligni dell'uomo, innestati negli animali (conigli e cani), non attecchiscono. L'innesto è adunque incapace di attecchire al di fuori del campo della stessa specie. Quando si ha una certa conservazione del tessuto innestato (come dimostrano i preparati del secondo gruppo di esperimenti), questo dura un tempo assai limitato e poi fatalmente si riassorbe. Si potrebbe dire che il tessuto seguita a vivere finchè gli bastano le sostanze che ha portate con sè, esaurite le quali, nulla essendo capace di ricevere dal tessuto che lo ospita, è da questo riassorbito. Questa la conclusione principale in cui si racchiudono i risultati delle ricerche sperimentali sopra esposte.

Ma, comparando fra loro i preparati istologici risultanti dai vari esperimenti elencati nei due diversi gruppi, nel primo dei quali usai come innesto un cancro, nel secondo un sarcoma, si rileva il diverso comportamento istologico dei due tumori secondo la loro diversa natura. Infatti, nei casi in cui innestai un frammento di cancro, già nella prima serie di esperimenti (giorni 10) si è potuta osservare una di-

screta reazione connettivale da parte del tessuto che ospita il frammento ed evidenti fatti degenerativi a carico delle cellule del tumore innestato. Questi fatti progrediscono progressivamente sino ad aversi la necrosi completa e la scomparsa del frammento di tumore a 60 giorni dall'innesto.

All'esame degli organi degli animali del secondo gruppo, nei quali avevo innestato un frammento di linfosarcoma, si osserva come i fatti di reazione da parte del tessuto che lo ospita siano assai lievi, mentre il tumore conserva integra la propria struttura sino a 60 giorni dall'innesto; e solo oltre tale periodo compaiano leggerissimi fatti degenerativi.

È adunque il sarcoma più resistente del carcinoma? oppure si deve credere che le reazioni dei tessuti circostanti siano diversi a seconda degli stimoli che i due diversi tessuti esercitano sulle cellule che li circondano?

Basandomi sui risultati degli esami istologici degli innesti di sarcoma non credo di potere concludere nel senso di un vero e proprio attecchimento del tumore, ma piuttosto si debba interpretare la sua conservazione come un fenomeno di sopravvivenza cellulare, dovuto alla speciale resistenza della cellula sarcomatosa. La presenza di cellule giganti riscontrate così spesso nella zona di passaggio fra tumore innestato e tessuto normale, non dà alla lesione istologica alcun carattere di specificità. Alla presenza di tali cellule nelle forme sarcomatose alcuni autori hanno dato in questi ultimi tempi un certo valore. Nel caso nostro credo che altro non rappresentino se non il prodotto di una reazione determinata da uno stato irritativo semplice.

La cellula epiteliale adunque è quella che più facilmente risente l'azione del nuovo ambiente in cui vien trasportata. Questo diverso comportamento dei due tipi istologici di tumore spiegherebbe ancora il reperto di coloro che, innestando tumori misti, epiteliali e connettivali, videro sparire per prime le cellule epiteliali residuando un tumore col carattere istologico sarcomatoso.

La parte sperimentale di questo lavoro era compiuta già lala fine del 1914; la mia chiamata alle armi ancor prima

della mobilitazione ne ha ritardato fino ad oggi la pubblicazione.

Al Prof. Giovanni Martinotti che, suggerendomi l'argomento, mi fu largo di consiglio, porgo devotissimi ringraziamenti.

Bibliografia.

ALESSANDRI, Policlinico, Sez. Chir., 1896. — I tumori, Roma, 1912. — Lo Sperimentale, F. IV, 1913.

APOLANT. Berl. Clin. Woch. 1905, 871. — Deut. Mediz. Woch., 1914. n. 11.

BARBACCI. I tumori. 2ª Edizione, 1915.

BILLROTH. Wien. Med. Woch., 1867, XVII, 437-453.

BERGMANN. Berl. Clin. Woch., 1888.

BRANCATI. I Tumori, anno IV, F. II, 1914.

BOKAI. Citato da Barbacci. I tumori, 2ª Edizione, 1915.

CONTAMIN A. Thèse de Paris, 1910.

CLUNET. Thèse de Paris, 1910.

CITRON. Centrlbl. für Bakteriol. Bd. 72, Hft. 4-3-1913.

CORNIL. Academie de Médecine de Paris, 23-6-91.

DAGONET. Archiv. de Médecine expèr., 1904, N. 5.

DELLA VEDOVA. Boll. R. Accademia Medica. Roma, XXXIV.

DONATI. La Clinica Chirurgica, 1913.

DOUTRELEPONT. Virchows' Archiv, 1869, 50, XIV.

DUPLAY. Semaine Médicale, 1892, XII, 61.

FICHERA. I tumori, anno III, F. II.

FISCHL. Fortschrifte der Medizin, 1892, X, 159.

GUTHRIE mc. CONNEL. The journal of Experimental medicine, N. 3, 1908.

HANAU. Citato da Barbacci. I tumori. II Ediz., 1915.

HANSEMANN. Berlin Klin. Woch., 1905, 313.

ISAIA. Archivio ed Atti Soc. It. Chir., XXIII, 1910.

LEWIN C. Zeit. f. Krebsfortsch., 1906, N. 53.

LEOTTA, Archiv. ed atti Soc. It. Chir., XXIII, 1910.

LEBERT e WYSS. Virchow's Archiv, 1867, XI, 141, 532.

MAKAI. Transplantation (Ergebnisse der allg. Pathologie u. pathol. Anathomie, Bd. XVI, II. Abth. S. 619.

MAYET. Gazette Hebdomadaire, 1902, VII, 64.

MAUCLAIRE. Arch. de Méd. Expér., 1904, N. 5.
NASSETTI. I tumori. Fasc. III.
PEREZ. Resoconti ed atti Soc. It. Chir., 1910.
REALE. Tentativi di inoculazione sperimentale del sarcoma cutaneo. Napoli, 1902.
ROUX e METSCHNIKOFF. Bull. de l'Accademie de Méd., 1903, 101.
RIBBERT. D. m. Woch., 1904.
STIKER. Zeit. für Krebsfortsch., 1904, 414.
STRAUCH. Zeit. für Krebsfortsch., 1913, N. 3.
SHATTECH e SAMUEL. The Britsh Medical Journal, 1891, 563.
WILLIAMS C. L. The Lancet, Sept. 1911.
WOGLON W. E. The Lancet, VII, 1911.
WIDAL. Seance de l'Association Francaise pour l'étude du cancer. Juillet 1909.